

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

Kierunek Ratownictwo Medyczne



Karol Kasprzyk

„Leczenie immunomodulacyjne stwardnienia rozsianego.”

Praca dyplomowa
napisana pod kierunkiem
dr n. med. Teresy Róg

Kraków, 2018



Krakowska Akademia
im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Wydział Lekarski Nauk Medycznych
Ratownictwo medyczne
Praca dyplomowa



Praca pogładowa

Leczenie immunomodulacyjne stwardnienia rozsianego.

Autor: Karol Kasprzyk (kar.kas.95@wp.pl)

Promotor: dr n med. Teresa Róg

INFORMACJE O ARTYKULE:

Data akceptacji Promotora:

Data recenzji:

Data publikacji:

Słowa kluczowe:

stwardnienie rozsiane
postać rzutowo remitująca
leki immunomodulacyjne

STRESZCZENIE:

Stwardnienie rozsiane (SR) jest najczęstszą chorobą ośrodkowego układu nerwowego występującą u ludzi młodych. Etiologia choroby jak dotąd nie została poznana, toteż nie ma leczenia przyczynowo skutkowego. Jedną z metod leczenia jest leczenie immunomodulacyjne, którego celem jest modyfikacja przebiegu choroby, poprzez zmniejszenie liczby rzutów oraz zmniejszenie negatywnych objawów choroby, uciążliwych dla pacjentów w codziennym życiu. W niniejszym opracowaniu analizie poddano aktualne możliwości leczenia immunomodulacyjnego u chorych z pewnym klinicznie stwardnieniem rozsianym.

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (SR) jest najczęstszą chorobą ośrodkowego układu nerwowego występującą u ludzi młodych. Jest kwalifikowana do grupy chorób demielinizacyjnych, które charakteryzują się pierwotnym uszkodzeniem mieliny centralnego układu nerwowego. Wszystkie choroby obejmujące patologiczne zmiany mieliny dzielą się na trzy typy, które wyróżniane są ze względu na mechanizm ich powstawania. Wskazuje się na przyczyny metaboliczne, genetyczne oraz choroby nabyte. Stwardnienie rozsiane kwalifikuje się do ostatniej grupy – chorób nabytych. Przyczyny powstawania choroby nie są do końca poznane, jednak uważa się, że jest to choroba autoimmunologiczna, w której biorą udział czynniki środowiskowe i genetyczne. Choroba charakteryzuje się wieloogniskowym (czyli rozsianym) uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Uszkodzenia te, w zależności od ich nasilenia i lokalizacji powodują u pacjenta różnorodne objawy neurologiczne¹.

Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego na swojej stronie internetowej wskazuje na najczęściej występujące objawy, które obserwuje się u osób chorych na SR. Autorzy wskazują również, że stwardnienie rozsiane jest chorobą podstępą, która atakując potrafi dawać różnorodne objawy. Wskazuje się, że wśród początkowych symptomów pojawiają się²: zaburzenia widzenia (problemy z ostrością widzenia, podwójnym widzeniem lub oczopląs), zaburzenia czuciowe (takie jak drętwienie, mrowienie, czy kłujący ból), objaw Lermite’a, zaburzenia ruchowe (w tym niedowład i ciężkość kończyn), zaburzenia równowagi, problemy z koordynacją ruchów, zmęczenie (utożsamiane z uczuciem utraty energii), zaburzenia funkcji zwieraczy, spastyczność (zbyt duże napięcie mięśniowe), zaburzenia w obszarze funkcji seksualnych, ból czy zaburzenia funkcji poznawczych.

Choroba początkowo przebiega z rzutami i remisjami, a po kilku, kilkunastu latach przechodzi w postać wtórnie

postępującą. Pierwszym etapem na jaki wskazuje się w literaturze jest izolowany zespół objawów. Pierwsze objawy choroby występują najczęściej między 20 a 30 rokiem życia, jednak znane są przypadki zachorowania na SR już w wieku dziecięcym albo dopiero w okresie starości. Choroba może rozpoczynać się jednoogniskowym lub wieloogniskowym zespołem objawów, przy czym najczęściej początek choroby dotyczy pojedynczych objawów. Analiza przypadków klinicznych opisanych w literaturze wskazuje na fakt, że w większości przypadków stwierdza się izolowane pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespoły rdzeniowe, uszkodzenie pnia mózgu, zaburzenia koordynacji czy zaburzenia czucia powierzchniowego³.

W literaturze wskazuje się pewne czynniki, które potencjalnie mogą zwiększyć ryzyko zachorowalności na stwardnienie rozsiane. Z jednej strony są to czynniki niezależne od człowieka i jego trybu życia, takie jak płeć, wiek, czy uwarunkowania genetyczne. Można jednak wskazać również grupę czynników zależnych. W grupie tej wskazuje się na niedobór witaminy D, nadmierne spożywanie soli, palenie papierosów, a także wysoka wartość wskaźnika BMI oraz otyłość. Nie bez znaczenia pozostają tu kwestie związane z zakażeniem niektórymi chorobami wirusowymi. U chorych na stwardnienie rozsiane zaobserwowano występowanie przeciwciał przeciwko wirusowi Epsteina-Barr. U części chorych odnotowano także obecność przeciwciał ludzkiego herpeswirusa 6, odry, różyczki, świnki, ospy, opryszczki oraz HTLV-1. Co istotne, zaobserwowane rodzaje wirusów u chorych na stwardnienie rozsiane nie namnażały się, a próba ich leczenia okazała się nieskuteczna⁴.

Immunomodulacja jako metoda leczenia

Celem leczenia immunomodulującego jest zmniejszenie częstości rzutów, spowolnienie narastania niesprawności neurologicznej oraz ograniczenie przyrastania zmian w rezonansie magnetycznym wzmacniających się po kontraście, czyli aktywnych. Leczenie to stosowane jest u pacjentów spełniających

kryteria rozpoznania rzutowej postaci choroby wg kryteriów MC Donalda 2010.

Leki immunomodulujące stosowane w SR zostały podzielone na trzy grupy: leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii.

Do leków pierwszej linii zaliczamy następujące leki: Interferon β , octan glatyramenu, fumaran dimetylu oraz teryflunomid.

Do leków drugiej linii zalicza się Natalizumab oraz Fingolimod.

Wśród leków trzeciej linii wskazuje się leki: Mitoksantron, cyklofosamid, a także terapie interwencyjne jak autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

W przypadku agresywnej postaci RRMS jako leki pierwszej linii podaje się natalizumab oraz fingolimod.

Leczenie stwardnienia rozsianego rozpoczyna się od leków pierwszej linii. Jeżeli pacjent nie reaguje na podawane leki, wówczas lekarz prowadzący podejmuje decyzję o przejściu do kolejnej, drugiej linii leków.

Leki stosowane w terapii RRSM

Substancje, które są wykorzystywane w leczeniu immunomodulacyjnym i zarejestrowane w Polsce dzielą się na trzy grupy, są to tzw. leki I, II lub III linii. Leki I linii obejmują preparaty opracowane na bazie interferonu β lub octanu glatyrameru. Leki te można stosować już u dzieci, które ukończyły 12 rok życia ze względu na fakt, że liczba działań niepożądanych jest dość ograniczona, a jeżeli występują, to przebiegają one zazwyczaj w postaci bardzo łagodnej. Grupa ta obejmuje także substancje takie jak: fumaran dimetylu oraz teryflunomid, jednak leki te stosowane są stosunkowo niedługo, przez co nie do końca można określić ich skuteczność w długim okresie czasu. Substancje zakwalifikowane do II linii to głównie natalizumab oraz fingolimod.

Interferon β

W leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego stosuje się preparaty interferonu beta

1-b i beta 1-a. Interferon beta jest naturalną cytokiną, która wykazuje działanie immunomodulujące poprzez pobudzanie limfocytów CD8 i hamowanie DC4 oraz hamowanie cytokin prozapalnych. W

badaniach nad zastosowaniem interferonu beta u pacjentów z RRSM wykazano zmniejszenie częstości rzutów, wydłużenie czasu pomiędzy rzutami, opóźnienie trwałej progresji niepełnosprawności oraz zmniejszenie zmian demielinizacyjnych wzmacniających się po kontraście a świadczących o aktywności choroby w obrazie RM.

Zatem są to leki o potwierdzonej skuteczności i bezpieczne. Najczęstszymi objawami ubocznymi są objawy grypopodobne (gorączka, bóle mięśniowe, stawowe, bóle głowy), które utrzymują się do kilku godzin po podaniu podskórnym lub domięśniowym leku. Ponadto może wystąpić rumień w miejscu podania leku, rzadko zapalenie skóry z martwicą. Lek może mieć także niekorzystny wpływ na funkcję wątroby czy szpiku⁵.

Octan glatirameru

Octan glatirameru, glatiramer czy sól octanowa, jest lekiem wykorzystywanym w leczeniu immunomodulacyjnym. Lek ten jest syntetycznym polipeptydem, który zbudowany jest z kwasu L-glutaminowego, L-alaniny, L-tyrozyny oraz L-lizyny. Mechanizm działania tego leku mimo że nie jest dokładnie poznany, to jednak jest skutecznie stosowany w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym. Przypuszcza się, że substancje aktywne zawarte w leku wchodzi w reakcje krzyżową z białkiem zasadowym z mieliny. Octan glatirameru przyjmowany jest w postaci iniekcji domięśniowych, a jego działanie rozpoczyna się w miejscu wstrzyknięcia. Immunomodulacja rozpoczyna się poprzez wiązanie leku z MHC II. Na powierzchni komórek wytwarzane są grupy limfocytów T – supresorowe, natomiast hamowana jest produkcja limfocytów T – efektorowych. W ten sposób spowalniany jest rozwój choroby. Dodatkowo, leki zawierające octan glatirameru pozwalają zapobiegać nawrotom choroby. U pacjentów, u których występuje stwardnienie rozsiane w postaci ostrej i nawrotowej obserwuje się zmniejszenie objawów. Decyzja o rozpoczęciu leczenia octanem glatirameru podejmowana jest w przypadku chorych, u których szacuje się duże prawdopodobieństwo wystąpienia postaci stwardnienia rozsianego w postaci jawnej. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest

wystąpienie co najmniej jednego zdiagnozowanego epizodu klinicznego choroby. Lek ten jest stosowany także w przypadku chorych z nawrotową postacią SM, natomiast nie stosuje się go w przypadku postaci pierwotnie bądź wtórnie postępującej. Jak każdy lek, również octan glatirameru, nie jest przeznaczony dla wszystkich chorych. Przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest nadwrażliwość na substancję aktywną leku, a także ciąża. W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli jeszcze 12 lat, nie powinno się stosować leku, ponieważ do tej pory nie zostały przeprowadzone jeszcze odpowiednie badania kliniczne. Leki zawierające glatiramer mogą wywoływać działania niepożądane. Badania pokazują, że pacjenci najczęściej zgłaszali następujące dolegliwości: uderzenia gorąca, ból w okolicach klatki piersiowej, kołatanie serca, częstoskurcz, czy trudności w oddychaniu. W sytuacjach skrajnych obserwowano występowanie drgawek, silnej nadwrażliwości czy nawet reakcji anafilaktycznych⁶.

Teryflunomid

Teryflunomid jest substancją wykorzystywaną w leczeniu stwardnienia rozsianego. Jest szczególnie przydatny ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne. Leczenie teryflunomidem wykorzystywane jest w przypadku przebiegu choroby w postaci rzutowo-ustępującej. Analiza mechanizmu działania leku wskazuje, że dochodzi do immunomodulacji, polegającej na wybiórczym i odwracalnym hamowaniu aktywności enzymów mitochondrialnych. Dokładniej wskazuje się, że działanie leku polega na syntezie pirymidyn. Lek ten dostępny jest w postaci doustnej. Jest wykorzystywany w leczeniu nawracającej postaci stwardnienia rozsianego, jednak zaznaczyć się, że może on być stosowany wyłącznie u pacjentów dorosłych. Immunomodulacja polega w tym przypadku na oddziaływaniu na czasowe zwiększenie aktywności enzymu w surowicy krwi⁷.

Teryflunomid w medycynie występuje w postaci tabletek powlekanych Aubagio. Preparat nie może być stosowany u osób, u których stwierdzono nadwrażliwość na jakąkolwiek substancję leku. Nie zaleca się również stosowania go u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby,

u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, z zaburzeniami w sferze odporności (np. u chorych na AIDS), zaburzeniami w zakresie szpiku kostnego i niedokrwistością, leukopenią czy neutropenią, a także małopłytkowością. Ponadto przeciwwskazania do stosowania dotyczą także osób z chorobami nerek, ciężkim i czynnym zakażeniem (dopiero jego ustąpienie pozwala na włączenie leczenia teryflunomidem), a także u osób z ciężką hipoproteinemią. Przy leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane przy pomocy preparatów zawierających teryflunomid konieczne jest regularne monitorowanie stanu pacjenta. Zanim lekarz podejmie decyzję o podaniu preparatu, musi wykonać pomiar ciśnienia krwi, a także wykonać badania laboratoryjne: ALAT oraz morfologię krwi (z oznaczeniem wzoru odsetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi). W trakcie leczenia wykonywanie tych samych badań, które pozwolą na ocenę wpływu leku na ogólny stan pacjenta. Jest to o tyle ważne, że preparaty zawierające teryflunomid mogą wpływać niekorzystnie na wątrobę, wywołać znaczenie podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi czy zaburzenia w zakresie hematologicznym⁸.

Fumaran dimetylu

Fumaran dimetylu jest substancją, która zawarta jest w kapsułkach dojelitowych o nazwie tectidera. Na rynku dostępny jest lek w dwóch wariantach: 120 oraz 240 mg. Lek ten stosowany jest w leczeniu dorosłych, którzy chorują na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjną. Leku nie należy stosować u osób, u których stwierdzono nadwrażliwość na substancje zawarte w leku, natomiast w przypadku zdiagnozowanych zaburzeń w czynności nerek oraz wątroby powinno zachować się szczególną ostrożność, ponieważ lek nie został wystarczająco przebadany w tej grupie chorych. Uważa się, że substancja czynna leku — fumaran dimetylu — działa poprzez aktywację białka zwanego Nrf2, które reguluje pewne geny „antyoksydacyjne” zaangażowane w ochronę komórek przed uszkodzeniem. W badaniach wykazano, że fumaran dimetylu łagodzi stan zapalny i moduluje działanie układu odpornościowego. W przypadku leków zawierających fumaran dimetylu wskazuje się na zachowanie szczególnych środków ostrożności,

polegających na regularnym przeprowadzaniu badań laboratoryjnych: pełnej morfologii krwi, ocenę czynność nerek i wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać także rezonans magnetyczny, co ma szczególne znaczenie dla celów porównawczych i oceny skuteczności leczenia preparatem⁹.

Natalizumab

Inną substancją szeroko wykorzystywaną w leczeniu jest wspomniany już natalizumab. Lek jest przeznaczony dla grupy chorych, u których leczenie interferonem beta nie przyniosło oczekiwanych efektów, bądź przebieg choroby jest agresywny, wymagający zdecydowanego działania farmakologicznego. Natalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, który wchodzi w związek z integryną- alfa- 4 hamując jej działanie. Integryna alfa-4 jest składową antygenu VLA-4 znajdującego się na powierzchni limfocytów i monocytów. Natalizumab, który wiąże się z integryną nie pozwala na łączenie się integryny z częścią adhezji komórek śródbłonna i w ten sposób blokuje przechodzenia limfocytów przez barierę krew-mózg. Zatem lek ten wpływa na przebiegający proces zapalny, zmniejszając liczbę ognisk zapalnych w istocie białej chorego¹⁰.

Natalizumab jest preparatem, którego stosowanie zostało ograniczone do chorych nie odpowiadających na leki pierwszej linii i z szybko postępującą postacią RRSM. . Dodatkowo, po przyjęciu preparatu pacjent musi przez 2 godziny pozostawać pod obserwacją, aby w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej można było natychmiastowo wdrożyć odpowiednie i aktywne leczenie odczulające. Preparat nie jest przeznaczony dla tych pacjentów, którzy cechują się obniżonym poziomem odporności, byli wcześniej leczeni immunosupresyjnie i mają stwierdzone przeciwciała przeciwko wirusowi JC. W tej grupie chorych zwiększone jest ryzyko postępującej leukoencefalopatii ogniskowej (PML-progressive multifocalleukoencephalitis) . (10)

Fingolimod

Fingolimod to lek immunomodulujący, którego działanie polega na hamowaniu uwalniania limfocytów z węzłów chłonnych, dzięki czemu zmniejsza się liczba

autoagresywnych komórek w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), mogących uczestniczyć w procesach zapalnych. Fingolimod wiąże się z receptorami sfingozyno-1-fosforanu (S1P) zlokalizowanymi na limfocytach T i B oraz na komórkach nerwowych OUN. Ulega fosforylacji za pośrednictwem kinazy sfingozynowej do czynnego metabolitu – fosforanu fingolimodu. Lek przenika przez barierę krew-mózg. Badania *in vitro* wskazują, że fosforan fingolimodu może również działać poprzez wiązanie z receptorami S1P obecnymi na komórkach nerwowych, czyli działać bezpośrednio na OUN. Ze względu na ryzyko wystąpienia bradykardii zaleca się 6-8 godzinną obserwację po podaniu pierwszej dawki leku i nie zaleca się stosowania preparatów opartych na fingolimodzie u osób cierpiących na blok przedsionkowo-komorowy II bądź III stopnia, a także z innymi problemami związanymi z zaburzeniami rytmu serca. Stosowanie leku wyklucza się też u osób zażywających leki z grupy antyarytmicznych z klasy Ia i III. Przeciwwskazaniem jest także niewydolność wątroby oraz czynne i przewlekłe zakażenia czy też niedobór odporności¹¹.

Alemtuzumab

Alemtuzumab jest produktem leczniczym wykorzystywanym w leczeniu stwardnienia rozsianego. Substancja zawarta jest w dostępnym na rynku leku o nazwie Lemtrada. Lek ten produkowany jest w dawce 12 mg koncentratu, z którego przygotowuje się roztwór do infuzji. Alemtuzumab to substancja będąca przeciwciałem monoklonalnym, które uzyskuje się w zawiesinie poprzez metodę rekombinacji DNA komórek ssaczych, pobranych z jajnika chomika chińskiego. Komórki te są następnie hodowane w odpowiednim odżywczym podłożu. Lek ten jest stosowany u pacjentów, u których zdiagnozowano aktywną rzutowo-ustępującą postać stwardnienia rozsianego. Leczenie alemtuzumabem powinno odbywać się w dwóch turach. Pierwsza z nich, trwająca 5 dni, to dawkowanie 12 mg leku na dobę, maksymalnie 60 mg na dobę. Drugi rzut to dawkowanie również po 12 mg na dobę, lecz lek podawany jest tu tylko przez 3 dni (więc

maksymalna dawka to 36 mg). Druga tura powinna zostać podana pacjentowi po 12 miesiącach od początkowego kursu leczenia. Ze względu na szczególnie ciężkie działania niepożądane, podawanie leku powinno odbywać się pod kontrolą lekarską, a obserwacja powinna zostać rozciągnięta w czasie – aż do 48 godzin od momentu podania ostatniej dawki. Zalecenia dotyczące stosowania leków zawierających alemtuzumab określają, że wszyscy pacjenci, począwszy od pierwszego dnia kuracji, powinni profilaktycznie przyjmować doustnie leki zapobiegające zakażeniu wirusem herpes. Kuracja ta powinna być kontynuowana co najmniej przez miesiąc, od chwili zakończenia kuracji właściwej stwardnienia rozsianego preparatem zawierającym alemtuzumab. Wskazuje się, że lek nie powinien być podawany pacjentom, u których stwierdzono nadwrażliwość na substancje zawarte w leku, jak również u osób ze zdiagnozowanym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Ponadto, leku nie stosuje się u pacjentów, u których postać choroby nie jest aktywna ani u takich, u których dotychczasowe leczenie pozwoliło osiągnąć stan stabilny. Stosowanie leków zawierających alemtuzumab wiąże się z pewnymi zagrożeniami. Przede wszystkim na skutek leczenia u niektórych pacjentów odnotowano wytworzenie przez organizm przeciwciał, przez co wzrosło ryzyko wystąpienia choroby autoimmunologicznej, chorób tarczycy, rzadziej nefropatii. Ryzyko wystąpienia chorób autoimmunologicznych powoduje, że zaleca się pacjentom, u których stosowano alemtuzumab do regularnej, trwającej nawet do 48 miesięcy od daty zakończenia leczenia kontroli, obejmującej w szczególności pełną morfologię krwi z rozmazem, kontrola stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz badanie moczu wraz z mikroskopową oceną osadu. Badania te należy wykonać zarówno przed rozpoczęciem leczenia, a następnie, kontrolnie co miesiąc. Ponadto zaleca się również badanie czynności tarczycy (szczególnie ocena stężenia tyreotropiny) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach 3 – miesięcznych¹².

Ostatnia, III grupa leków, obejmuje substancje przeznaczone dla pacjentów, którym leki z I i II linii albo nie mogły zostać podane, albo nie przyniosły oczekiwanych efektów. Wówczas podejmuje się zazwyczaj decyzję o rozpoczęciu stosowania leków immunosupresyjnych. Lekiem zarejestrowanym jest Mitoksantron. Zdarza się jednak, że w leczeniu stwardnienia rozsianego stosuje się również substancje, które nie zostały oficjalnie zarejestrowane, ponieważ nie posiadają odpowiednich i wymaganych badań klinicznych. Do grupy tej zaliczane są: cyklofosamid, azatiopryna, metotreksat, kładrybina, mykofenolanmofetylu¹³.

Mitoksantron

Mitoksantron jest syntetycznym antybiotykiem antracyklinowym. Mechanizm działania leku polega na wiązaniu substancji czynnej z DNA, w wyniku czego zaburzona jest translacja DNA, transkrypcja do RNA oraz synteza białek. Mitoksantron wykazuje cechy silnego inhibitora topoizomerazy II oraz chelatowania metali. W stwardnieniu rozsianym jest lekiem, przeznaczonym dla chorych z aktywną i nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, gdzie w przebiegu choroby odnotowuje się szybko postępującą niesprawność, a inne sposoby leczenia okazały się nieskuteczne. Leku nie wolno stosować u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na składniki leku. Ponadto przeciwwskazaniem jest także karmienie piersią, a u kobiet ciężarnych lek nie powinien być stosowany w ogóle. Podczas przyjmowania preparatów na bazie mitoksantronu powinno się regularnie kontrolować morfologię krwi, szczególną uwagę zwracając na płytki krwi, czynność wątroby, nerek oraz frakcję wyrzutową serca, a także wykluczyć stan zapalny¹⁴.

Dobór terapii długoterminowej w leczeniu stwardnienia rozsianego zależy w dużym stopniu od indywidualnej oceny stanu chorego, a w szczególności od aktywności choroby.

Immunomodulacja w leczeniu stwardnienia rozsianego

Immunomodulacja z powodzeniem stosowana jest u chorych na stwardnienie rozsiane. Badania pokazują, że interferony mogą spowodować wyraźne zmniejszenie

rzutów choroby oraz wydłużyć okres pomiędzy poszczególnymi atakami, a także wpływać na złagodzenie przebiegu kolejnych rzutów. Badania prowadzone w zakresie skuteczności interferonów z grupy 1b wykazały, że bardzo korzystnie wpływają one na zmniejszenie stężenia MxA, neopteryny, interleukiny 10 oraz beta2-mikroglobuliny¹⁵.

Obecnie obserwuje się coraz większe znaczenie leczenia immunomodulacyjnego w leczeniu stwardnienia rozsianego głównie ze względu na możliwość modyfikacji przebiegu choroby. Ingerencja w działanie układu immunologicznego pozwala bowiem łagodzić przebieg choroby oraz wydłużać okresy między kolejnymi rzutami. K. Selmaj wskazuje, że co do zasady wyróżnia się obecnie trzy kierunki rozwoju immunoterapii. Autor wymienia immunoterapię niespecyficzną, antygenowo- specyficzną oraz nowe formy leków immunosupresyjnych¹⁶.

Współczesna medycyna stwarza chorym na stwardnienie rozsiane szerokie możliwości diagnostyki choroby, a następnie dobór najodpowiedniejszego sposobu leczenia. Lekarze często mówią wręcz o doborze odpowiedniej strategii leczenia, która uzależniona jest od postaci choroby. Przy leczeniu modyfikującym przebieg choroby, głównym celem podejmowanej terapii jest wyhamowanie aktywności choroby, w szczególności zmniejszenie rzutów, jak również zapobieganie i opóźnienie występowania niepełnosprawności neurologicznej. Modyfikacja przebiegu choroby prowadzi w efekcie do poprawy jakości życia pacjentów. Leki immunomodulacyjne można stosować już na etapie rozpoznania CIS, jednak tylko w określonych przypadkach. Chory musi spełniać kryteria rozpoznania SM w oparciu o kryteria McDonalda 2010. Jednak w każdym przypadku należy wykluczyć występowanie innego procesu chorobowego, który swoim obrazem klinicznym i wynikami badań laboratoryjnych może przypominać SM. Duże znacznie ma także wynik badania rezonansu magnetycznego, w którym stwierdza się występowanie typowych ognisk demielizacyjnych (spełniających kryteria rozsiania w czasie oraz przestrzeni).

Wskazaniami do leczenia immunomodulującego jest czynnym proces chorobowy u pacjenta z postacią rzutowo remisyjną stwardnienia rozsianego. Dostępne leki ograniczają liczbę rzutów, wpływają na ich intensywność oraz zmniejszają ilości zmian obserwowanych w rezonansie magnetycznym. Skuteczność leczenia lekami immunomodulacyjnymi zależy w dużym stopniu od czasu jaki minął od postawienia rozpoznania do czasu wprowadzenia leczenia. Im szybciej zostanie wdrożone leczenie po wystąpieniu pierwszych objawów choroby, tym większa gwarancja powodzenia terapii. Uważa się, że przesłankami do rozpoczęcia leczenia immunomodulacyjnego są w szczególności: postawienie prawidłowego rozpoznania choroby i jej aktywność, postać rzutowo remisyjna lub CIS spełniający kryteria klinicznie pewnego SM wg Mc Donalda i duże ryzyko progresji choroby¹⁷.

W Polsce leczenie immunomodulacyjne chorych na stwardnienie rozsiane jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), jednak funkcjonujące programy obejmują pacjentów cierpiących na aktywną rzutowo- remisyjną postać choroby. Wszystkie leki omówione w pracy aktualnie są refundowane. Zmiany w doborze leczenia wprowadzane są wówczas, gdy dotychczasowa terapia okazuje się nieskuteczna¹⁸.

Szczegółowe decyzje o wyborze leku jaki zostanie zastosowany zależą od kilku czynników. Zawsze powinna to być wspólna decyzja lekarza i pacjenta.

Najważniejszym czynnikiem jest pewność rozpoznania w oparciu o badania dodatkowe i spełnienie kryteriów McDonalda, aktywność choroby w ostatnich 12 miesiącach. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest także stwierdzenie nowej aktywnej zmiany w MR w odniesieniu do poprzednich wyników badań, które wykonywane było w ostatnim roku. Pozytywna decyzja o włączeniu leczenia podejmowana jest także wtedy, gdy podanie środka kontrastowego w badaniu MR ujawniło nowe ogniska chorobowe, a rzutów nie zaobserwowano.

Co 12 miesięcy oceniane są korzyści z prowadzonego leczenia w oparciu o wyniki badań podstawowych, częstotliwość

występowania rzutów, postęp choroby oceniany w skali niesprawności (w skali EDSS), jak również zmiany w rezonansie magnetycznym. W przypadku braku odpowiedzi na aktualne leczenie możliwa jest zmiana leku¹⁹.

Podsumowanie

Stwardnienie rozsiane jest nieuleczalną chorobą. Farmakoterapia, w tym w szczególności immunomodulacja, ma na celu zmodyfikowanie przebiegu choroby tak, aby wyraźnie zmniejszyła się liczba rzutów. Zadaniem zastosowanego leczenia jest w zasadzie utrzymanie sprawności pacjenta oraz poprawienie jakości życia przez jak najdłuższy okres czasu. Obecnie dysponujemy nowymi i coraz to nowocześniejszymi lekami immunomodulacyjnymi, które ze względu na skuteczność i przeznaczenie terapeutyczne dzielimy na leki I, II i III linii. Bardzo ważnym jest nie tylko leczenie, lecz także regularna kontrola stanu chorego. Nie tylko w aspekcie postępowania choroby, ale również kontroli poprawnego funkcjonowania poszczególnych układów i narządów. Wiele z dostępnych obecnie leków wpływa korzystnie na zmianę przebiegu choroby, jednocześnie mogąc wywoływać powikłania w obrębie innych narządów. Każdorazowe podjęcie decyzji o wyborze sposobu leczenia powinno zatem zostać poprzedzone dokładnymi badaniami diagnostycznymi, a chory powinien uzyskać komplet informacji dotyczących korzyści oraz ewentualnych skutków ubocznych i działań niepożądanych wynikających z danego sposobu leczenia.

Piśmiennictwo

- Selmaj K. , *Stwardnienie rozsiane*, Wydawnictwo Termida Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2006, s. 7.
- ²Portal Internetowy Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego
https://www.ptsr.org.pl/stwardnienie_rozsiane,najczesciej_wystepujace_objawy,103.asp [02.04.2018].
- ³Selmaj K. , *Stwardnienie rozsiane...* op. cit. s. 71.
- ⁴Bartosik-Psujek H. , *Stwardnienie rozsiane Neurologia, Tom 3, Medical Tribune Polska, Warszawa 2015*, s. 84.
- ⁵Charakterystyka produktu leczniczego Interferon β ,
https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=1004 [12.06.2018].
- ⁶Charakterystyka produktu leczniczego octan glatirameru,
https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=998 [12.06.2018].
- ⁷Charakterystyka produktu leczniczego teryflunomid,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54684141#section=Top>, [12.06.2018].
- ⁸ Charakterystyka produktu leczniczego teryflunomid,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130826126472/anx_126472_pl.pdf, [12.06.2018].
- ⁹ Charakterystyka produktu leczniczego Fumaran dimetylu
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf [12.06.2018].
- ¹⁰Maciejowski M. , *Aktualne algorytmy leczenia stwardnienia rozsianego: rola natalizumabu jako leku II rzutu*, Terapie specjalistyczne 2011, s.12.
- ¹Charakterystyka produktu Fingolimod,
https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4880 [12.06.2018].
- ²Charakterystyka produktu leczniczego alemtuzumab,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160621135036/anx_135036_pl.pdf [12.06.2018].
- ³Bartosik-Psujek H. , *Stwardnienie rozsiane...* op. cit., s. 99-104.
- ⁴Charakterystyka produktu leczniczego mitoksantron,
https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=571, [12.06.2018].
- ⁵Baum K. , *Interferony beta w stwardnieniu rozsianym Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005, s. 228.
- ⁶Selmaj K. , *Stwardnienie rozsiane...* op. cit. s. 252.
- ⁷ Bartosik-Psujek H. , *Stwardnienie rozsiane...* op. cit. , s. 102.
- ⁸ Bartosik-Psujek H. , *Stwardnienie rozsiane...* op. cit. , s. 104.
- ⁹ Bartosik-Psujek H. , *Stwardnienie rozsiane...* op. cit. , s. 104.

Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is the most common disease of the central nervous system that occurs in young people. The etiology of the disease has not been known so far, so there is no cause and effect treatment. One of the methods of treatment is immunomodulatory treatment, which aims to modify the course of the disease, by reducing the number of relapses and reducing the negative symptoms of the disease, troublesome for patients in their daily lives. The present study analyzed the current possibilities of immunomodulatory treatment in patients with certain clinical multiple sclerosis.

Key words:

multiple sclerosis remitting form of immunomodulatory drugs